

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

### ⑪ 特許出願公開

平3-130292

④<sup>3</sup>公開 平成3年(1991)6月4日

7475-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全9頁)

②出 願 平 2 (1990) 6 月 20 日

優先權主張 ③<sup>2</sup>平1(1989)7月28日③<sup>3</sup>日本(JP)③<sup>1</sup>特願 平1-196140

⑫	発	明	者	中	洋	一	埼玉県所沢市東狭山ヶ丘 6-717	ウイステリア303号
⑫	発	明	者	一	柳	幸 正	東京都八王子市堀之内1703-3	
⑫	発	明	者	伊	藤	幸 泰	神奈川県横浜市緑区梅が丘 6 番 2	日本たばこ産業株式会社 社医薬研究所内
⑫	発	明	者	山	上	圭 司	埼玉県入間市大字上藤沢407-14-103	
⑫	発	明	者	藤	井	明 啓	東京都清瀬市上清戸 2-12-19	
⑪	出	願	人	吉	富	製 薬 株 式 有 限 公 司	大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号	
⑪	出	願	人	日	本	たばこ産業株式有 限 公 司	東京都港区虎ノ門 2 丁目 2 番 1 号	
⑭	代	理	人	弁	理 士	高 宮 城 勝		

により表わされるオキサゾロイソキノリン化合物。

1. 発明の名称
- オキサゾロイソキノリン化合物

- ### 3. 発明の詳細な説明

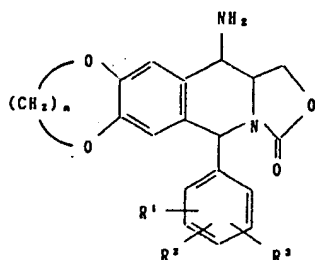
〔産業上の利用分野〕

- ## 2. 特許請求の範囲

本発明は新規抗腫瘍性オキサゾロイソキノリン

- (1) 一般式:

化合物に関する.



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  はそれぞれ水素、ハロゲン、水酸基、アシルオキシ基、低級アルコキシ基、アリーールオキシ基、アラルキルオキシ基、アミノ基、ニトロ基またはアルキルアミノ基を要するか、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  の一つとそれ以外のものが結合して、 $-O(CH_2)_nO-$  鎖を形成する。 $n$ 、 $m$  はそれぞれ 1 ~ 3 を要す。)

(従来の技術および発明が解決しようとする課題)

従来、メギ科の植物等に含まれるアリールテトラナフタライド型リグナン類、たとえば *Podophyllium peltatum* に含まれるポドフィロトキシン (*Podophyllotoxin*) は抗腫瘍作用および微小管重合阻害作用を有することが知られている。〔J. M. Cassady et al., "Anticancer Agents Based on Natural Product Models" Academic Press, New York,

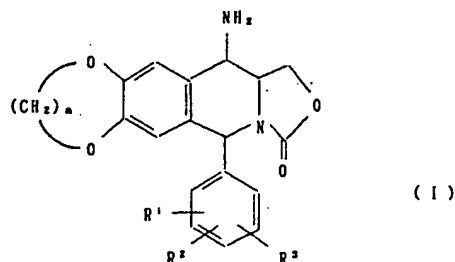
1980, pp319-351)。しかしながら、これらは毒性が強く、臨床的に用いることはきわめて困難であるとされている。

(課題を解決するための手段)

本発明者等は毒性を低減し、なお、かつ強力な抗腫瘍活性を有し医薬品として有用な化合物を探

索する目的で鋭意研究を行なったところ、次の一般式(1)で示されるオキサゾロイソキノリン化合物がかかる目的を満たすことを見出した。

本発明は、一般式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  はそれぞれ水素、ハロゲン、水酸基、アシルオキシ基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アミノ基、ニトロ基またはアルキルアミノ基を表わすか、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  の一つとそれ以外のものが結合して、 $-O(CH_2)_nO-$  鎖を形成する。 $n$ 、 $m$  はそれぞれ 1 ~ 3 を表わす。)

により表わされるオキサゾロイソキノリン化合物

などを、アルキルアミノ基とはメチル、エチル、プロピルイソプロピル、ブチル、第3級ブチル、ヘキシルなどによりモノまたはジ置換されたアミノをそれぞれ意味する。

- 以下余白 -

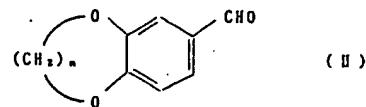
に関する。

本明細書において、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アシルオキシ基とはアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、トリフルオロアセチルオキシなどのハロゲンにより置換されていてもよいアルカノイル基または置換基としてハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基を1〜3個有していてもよいベンゾイルオキシを、低級アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ヘキシルオキシなどを、アリールオキシ基とは置換基としてハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基を1〜3個有していてもよいフェニルオキシを、アラルキルオキシ基とはベンゼン環上に置換基としてハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基を1〜3個有していてもよいベンジルオキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ、フェニルブトキシ

本発明の化合物（１）には立体異性体が存在するが、本発明はそれらすべてを包含する。これら各種異性体は、それ自体公知の方法により光学分割あるいは分離精製することができる。また、各種異性体は適宜ラセミ化、エビメリ化することにより、互いに変換することもできる。

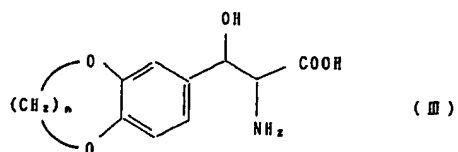
本発明の化合物(1)は、たとえば次に示す方法により製造することができる。

### 一般式

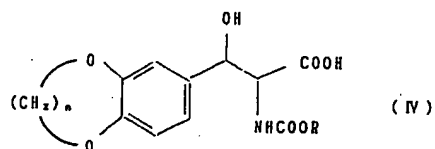


により変化する芳香族アルデヒドに水酸化アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど）の存在下、適当な溶媒（水、メタノール、エタノールおよびそれらの混合物など）中、グリシンを縮合させて、一般式

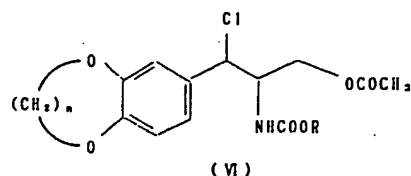
- 以下余白 -



により表わされるフェニルセリン化合物に導き、これにハロ炭酸アルキル(クロロ炭酸アルキルが好ましい)を適当な脱酸剤(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)の存在下、好ましくは水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルまたはそれらの混合溶媒中反応させ、得られる一般式



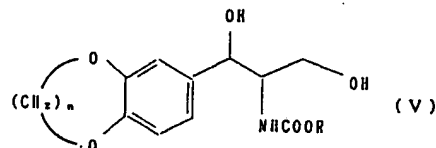
ム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの混合溶媒中、脱酸剤(トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなど)の存在下、アセチル化剤(無水酢酸、塩化アセチルなど)を用いてジアセテート体とし、次いで乾燥塩化水素ガスを飽和させたジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンまたはそれらの混合溶媒中処理して得られる一般式



により表わされるクロロ体とアジ化ナトリウムと反応させて、アジド体とする。このアジド体への反応は、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中または相間移動触媒(テトラブチルア

(式中、Rはアルキルを示す。)

により表わされる化合物に前記と同様な脱酸剤の存在下、アセトン、メチルエチルケトンなどの溶媒中、ジメチル硫酸、ヨウ化メチルなどを用いてたとえばメチルエステル化し、得られたエステル化合物を、還元剤(水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムなど)により還元して一般式



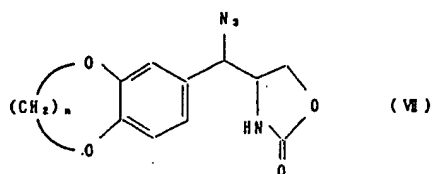
により表わされるグリコール化合物とする。この還元反応はテトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールまたはそれらの混合溶媒中進行する。

一般式(V)の化合物をピリジン、クロロホルム

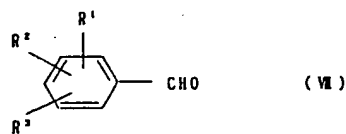
ンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムハイドロジェンサルフェート、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライドなど)の存在下、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタンなどの有機溶媒と水とを反応溶媒中進行する。

- 以下余白 -

このようにして得られるアジド体をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの混合溶媒中、たとえばナトリウムメトキシドを用いて処理することにより、一般式



により表わされるオキサゾロン体とし、次いで、一般式



により表わされる芳香族アルデヒドを縮合剤（ポリ磷酸エステル、オキシ塩化リンなど）の存在下、

かくして得られた本発明化合物（I）は、強い抗腫瘍活性を示し、かつ低毒性である。本発明化合物を抗腫瘍薬として用いる場合、賦形剤、崩壊剤、結合剤、溶解補助剤などと混合して、錠剤、顆粒剤、注射剤、坐剤などとし、患者に経口的、非経口的に投与される。投与量は症状、年齢等により変わりうるが、通常成人1日当たり、0.1～500mg程度である。

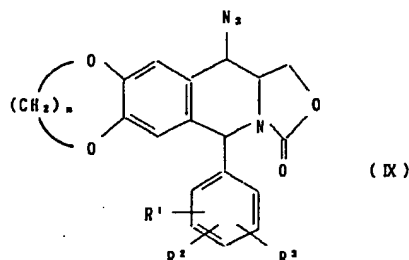
#### 〔実施例〕

以下、実施例、参考例により本発明化合物の製造例を説明する。

参考例1 3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン

グリシン56.3g、水酸化カリウム84gをエタノール1.2ℓに溶解し、これにビペロナル225gをエタノール300mlに溶解した液を加え、室温で24時間攪拌する。析出する結晶を濾取し、結晶を2規定塩酸1ℓに溶解する。下層に分離する油状物を分離した後、水層を四塩化炭素

ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどまたはそれらの混合溶媒中、反応させることにより一般式



により表わされるオキサゾロイソキノリン化合物が得られ、その後、パラジウム炭素、パラジウム黒、酸化白金などの触媒の存在下、接触還元することにより一般式（I）の化合物が製造される。この還元反応はジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジクロロメタンなど、またはそれらの混合溶媒中に進行する。

（作用および発明の効果）

で洗浄（3×50ml）する。氷冷下、炭酸水素ナトリウムでpHを5～6に調整し、析出する結晶を濾取する。少量の水で水洗後、乾燥すると、3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン115gを得る。融点198℃

参考例2 N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン

3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン203gを水900mlに懸濁させ、炭酸水素ナトリウム181gを加えて室温で0.5時間攪拌する。ジエチルエーテル180mlを加え、室温下、攪拌しながらクロル炭酸エチル90mlを0.5時間で滴下する。さらに2時間攪拌した後、氷冷下、濃塩酸を滴下し、析出する結晶を濾取し、少量の水で洗浄する。結晶を乾燥すると、N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン241gを得る。融点188℃

参考例3 N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン

## メチルエステル

N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン238gをアセトン1.7ℓに溶解し、炭酸カリウム110g、ジメチル硫酸112gを加えて2時間還流する。反応液を放冷後、不溶物を濾去し、溶媒を減圧濃縮して得られる残査をイソプロピルエーテルより結晶化することにより、N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリンメチルエステル201gを得る。融点109~111℃

参考例4 N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール

N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリンメチルエステル104gをエタノール700mlに懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム12.6gを徐々に加える。室温で3時間攪拌した後、反応溶媒を減圧留去する。

50gを得る。

NMR ( $\delta$  ppm, in  $\text{CDCl}_3$ ): 6.8~6.7(3H, m), 5.96(2H, s), 5.81(1H, d, J=5Hz), 4.93(1H, d, J=8Hz), 4.3~3.8(5H, m), 2.09(6H, s), 1.26(3H, t, J=7Hz)

参考例6 1-O-アセチル-3-クロロ-2-エトキシカルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール

1,3-ジ-O-アセチル-N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール11.6gを乾燥ジクロロメタン120mlに溶解し、ドライアイス-メタノールにて冷却し、乾燥塩化水素を10分間反応液に導入する。一昼夜、室温で放置した後、反応溶媒を減圧留去すると、1-O-アセチル-3-クロロ-2-エトキシカルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール11gが無色シロップ状物として得る。

残査をクロロホルム700mlに溶解し、2規定塩酸(1×100ml)、水(2×70ml)にて洗浄する。乾燥後、溶媒を減圧留去すると、N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール94.0gが淡橙色ガム状として得られる。酢酸エチル-イソプロピルエーテルより結晶化すると、融点108~110℃を示す。

参考例5 1,3-ジ-O-アセチル-N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール

N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール47gを無水酢酸47ml、ピリジン280mlに溶解し、室温で一晩放置する。反応溶媒を減圧留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトに付す。クロロホルム-酢酸エチル(10:1)溶出部より、1,3-ジ-O-アセチル-N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール

NMR ( $\delta$  ppm, in  $\text{CDCl}_3$ ): 7.0~6.7(3H, m),

5.99(2H, s), 5.06(1H, d, J=5Hz), 4.4~4.0(5H, m), 2.10(3H, s), 1.23(3H, t like, J=7Hz)

参考例7 1-O-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール (A法)

1-O-アセチル-3-クロロ-2-エトキシカルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール0.9gをジメチルホルムアミド5mlに溶解し、アジ化ナトリウム0.35gを加え、70~100℃で5時間攪拌する。反応溶媒を減圧留去し、残査にトルエンを加えて溶かし、不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去することにより、1-O-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール1gを得る。

NMR ( $\delta$  ppm, in  $\text{CDCl}_3$ ): 6.8(3H, br s), 5.99(2H, s), 5.2~3.9(6H, m), 2.07(3H, s), 1.21(3H,

t like, J=7Hz)

参考例8 1-O-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール (B法)

3-クロロ-2-エトキシカルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール45g、アジ化ナトリウム40gをトルエン450ml、水80mlに懸濁し、テトラブチルアンモニウムクロライド3.6gを加えて室温で16時間激しく攪拌する。有機層を酢酸エチルで抽出し、水洗する。乾燥後、溶媒を留去すると、1-O-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール43gを褐色シロップ状物として得る。

-以下余白-

ドロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-7,8-メチレンジオキシオキサゾロ(4,3-b)イソキノリン-3-オンおよび(±)-(5R\*, 10R\*, 10aS\*)-10-アジド-1,3,4,5,10,10a-ヘキサヒドロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-7,8-メチレンジオキシオキサゾロ(4,3-b)イソキノリン-3-オン

4-(1-アジド-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル)オキサゾリドン1g、3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド0.9gをクロロホルム2.5mlに溶解し、ポリ磷酸エスル2.5gを加え、室温で18時間放置する。反応液に水、炭酸水素ナトリウムを加えて中和後、クロロホルムを抽出する。水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残査をシリカゲルカラムクロマトに

参考例9 4-(1-アジド-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル)オキサゾリドン

1-O-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール22gを乾燥メタノール400mlに溶解し、氷冷下、28%ナトリウムメトキシド6mlを加え、室温で8時間攪拌する。反応溶媒を減圧留去し、残査をクロロホルム抽出(3×200ml)する。水洗後乾燥し、溶媒を減圧留去して得られる残査をシリカゲルカラムクロマトに付す。酢酸エチル-n-ヘキサン(3:2)溶出部を酢酸エチル-n-ヘキサンより結晶化することにより4-(1-アジド-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル)オキサゾリドン10gを得る。融点117~118℃

参考例10 (±)-(5R\*, 10S\*, 10aS\*)-10-アジド-1,3,4,5,10,10a-ヘキサヒ

付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)溶出部をそれぞれメタノールより再結晶すると、(±)-(5R\*, 10S\*, 10aS\*)-10-アジド-1,3,4,5,10,10a-ヘキサヒドロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-7,8-メチレンジオキシオキサゾロ(4,3-b)イソキノリン-3-オン0.71g(融点180~181℃)、および(±)-(5R\*, 10R\*, 10aS\*)-10-アジド-1,3,4,5,10,10a-ヘキサヒドロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-7,8-メチレンジオキシオキサゾロ(4,3-b)イソキノリン-3-オン0.41g(融点220~222℃)が得られる。

参考例11 (±)-(5R\*, 10S\*, 10aS\*)-10-アジド-1,3,4,5,10,10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-

7, 8-メチレンジオキシオキサ  
ゾロ(4, 3-b) イソキノリン  
-3-オン、および(±)-(5  
R\*, 10 R\*, 10 a S\*)-  
10-アジド-1, 3, 4, 5,  
10, 10 a-ヘキサヒドロ-5-  
-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジ  
メトキシフェニル)-7, 8-メ  
チレンジオキシオキサゾロ(4, 3  
-b) イソキノリン-3-オン

参考例10の方法に従い、4-(1-アジド-  
1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)メチ  
ル)オキサゾリドン5 g、シリンジアルデヒド  
3.5 g、クロロホルム12 ml、ポリ磷酸エステル  
12 gを用いて反応させると、(±)-(5 R\*,  
10 S\*, 10 a S\*)-10-アジド-1, 3,  
4, 5, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-5-(4  
-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-  
7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-

メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3  
-b) イソキノリン-3-オン

参考例10の方法に従い、4-(1-アジド-  
1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)メチ  
ル)オキサゾリドン5 g、3, 5-ジメトキシベ  
ンズアルデヒド3.8 g、ポリ磷酸エステル12 g、  
クロロホルム12 mlを用いて反応させると、(±)  
-(5 R\*, 10 S\*, 10 a S\*)-10-ア  
ジド-1, 3, 4, 5, 10, 10 a-ヘキサヒ  
ドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)-  
7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-  
b) イソキノリン-3-オン1.8 g (融点188  
~189℃)、および(±)-(5 R\*, 10 R\*,  
10 a S\*)-10-アジド-1, 3, 4, 5,  
10, 10 a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-  
ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキ  
シオキサゾロ(4, 3-b) イソキノリン-3-  
オン1.0 g (融点238~240℃)が得られ  
る。

b) イソキノリン-3-オン2.5 g (融点233  
~237℃(分解))、および(±)-(5 R\*,  
10 R\*, 10 a S\*)-10-アジド-1, 3,  
4, 5, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-5-(4  
-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-  
7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-  
b) イソキノリン-3-オン1.2 g (融点228  
~229℃)が得られる。

参考例12 (±)-(5 R\*, 10 S\*, 10  
a S\*)-10-アジド-1, 3,  
4, 5, 10, 10 a-ヘキサヒド  
ロ-5-(3, 5-ジメトキシフェ  
ニル)-7, 8-メチレンジオキシ  
オキサゾロ(4, 3-b) イソキノ  
リン-3-オン、および(±)-(5  
R\*, 10 R\*, 10 a S\*)-10-  
アジド-1, 3, 4, 5, 10,  
10 a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-  
ジメトキシフェニル)-7, 8-

実施例1 (±)-(5 R\*, 10 S\*, 10  
a S\*)-10-アミノ-1, 3, 4,  
5, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-5  
-(3, 4, 5-トリメトキシフェ  
ニル)-7, 8-メチレンジオキシオキ  
サゾロ(4, 3-b) イソキノリン-  
3-オン

(±)-(5 R\*, 10 S\*, 10 a S\*)-  
10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10 a-  
ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシ  
フェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサ  
ゾロ(4, 3-b) イソキノリン-3-オン1 gを  
ジオキサン20 mlに溶解し、5%パラジウム炭素  
1 gを加え、室温で2時間接触還元する。触媒を  
濾去後、溶媒を留去し、得られる残渣をメタノー  
ルより結晶化すると、(±)-(5 R\*, 10 S\*,  
10 a S\*)-10-アミノ-1, 3, 4, 5,  
10, 10 a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-  
トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジ



オキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 0.55 g が得られる。メタノールより再結晶すると、融点 216~219℃を示す。

実施例 2 (±) - (5R\*, 10R\*, 10aS\*) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン

実施例 1 の方法に従い、(±) - (5R\*, 10R\*, 10aS\*) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 2 g、5%パラジウム炭素 1 g、ジオキササン 40 ml を用いて接触還元することにより、(±) - (5R\*, 10R\*, 10aS\*) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキ

10aS\*) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 1.5 g を得る。メタノールより再結晶すると、融点 222~224℃を示す。

実施例 4 (±) - (5R\*, 10R\*, 10aS\*) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン

実施例 1 の方法に従い、(±) - (5R\*, 10R\*, 10aS\*) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 0.7 g、5%パラジ

ウム炭素 0.4 g、ジオキササン 60 ml を用いて接触還元することにより、(±) - (5R\*, 10R\*, 10aS\*) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 1.4 g を得る。メタノールより再結晶すると、融点 208~209℃を示す。

実施例 3 (±) - (5R\*, 10S\*, 10aS\*) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン

実施例 1 の方法に従い、(±) - (5R\*, 10S\*, 10aS\*) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 1.9 g、5%パラジウム炭素 1 g、ジオキササン 40 ml を用いて接触還元することにより、(±) - (5R\*, 10S\*,

ウム炭素 0.4 g、ジオキササン 60 ml を用いて接触還元することにより、(±) - (5R\*, 10R\*, 10aS\*) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 0.55 g を得る。メタノールより再結晶すると、融点 222~224℃を示す。

実施例 5 (±) - (5R\*, 10S\*, 10aS\*) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン

実施例 1 の方法に従い、(±) - (5R\*, 10S\*, 10aS\*) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレ

ンジオキシオキサゾロ〔4, 3-b〕イソキノリン-3-オン1.3g、5%パラジウム炭素0.7g、ジオキサン30mlを用いて接触還元することにより、(±)-(5R\*, 10S\*, 10aS\*)-10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ〔4, 3-b〕イソキノリン-3-オン0.95gを得る。メタノールより再結晶すると、融点229~231℃を示す。塩酸塩の融点は206~210℃である。

実施例6 (±)-(5R\*, 10R\*, 10aS\*)-10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ〔4, 3-b〕イソキノリン-3-オン

実施例1の方法に従い、(±)-(5R\*, 10R\*, 10aS\*)-10-アジド-1, 3, 4,

5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ〔4, 3-b〕イソキノリン-3-オン0.8g、5%パラジウム炭素0.4g、ジオキサン40mlを用いて接触還元することにより、(±)-(5R\*, 10R\*, 10aS\*)-10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ〔4, 3-b〕イソキノリン-3-オン0.62gを得る。メタノールより再結晶すると、融点189~191℃を示す。塩酸塩の融点は265~268℃である。

-以下余白-

上記実施例と同様にして、以下に示す化合物が製造される。なお、立体配置Aは5R\*, 10S\*, 10aS\*を、立体配置Bは5R\*, 10R\*, 10aS\*を示す。

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	立体配置	融点(℃)
7	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	A	178
8	OCH <sub>3</sub>	H	H	1	B	79~82
9	H	OCH <sub>3</sub>	H	1	A	170~171
10	—OCH <sub>2</sub> O—	H	H	1	A	188~190
11	—OCH <sub>2</sub> O—	H	H	1	B	103~108
12	H	H	H	1	A	95~105
13	H	H	H	1	B	99~110
14	Br	OCH <sub>3</sub>	H	1	A	228~231
15	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	A	81~85
16	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	B	74~80
17	Br	OH	Br	1	A	224~225
18	Cl	H	Cl	1	A	229~231
19	Cl	H	Cl	1	B	242~244
20	Br	OCOCH <sub>3</sub>	Br	1	A	217~218
21	Br	OCOCH <sub>3</sub>	Br	1	B	221~222
22	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	A	190~192
23	H	CH <sub>3</sub>	H	1	A	114~117
24	H	CH <sub>3</sub>	H	1	B	168~170
25	NO <sub>2</sub>	H	H	1	A	207~208
26	NO <sub>2</sub>	H	H	1	B	200~202
27	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2	A	181~184
28	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2	B	219~225
29	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	2	A	215~222
30	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	2	B	198~200

特許出願人 吉富製薬株式会社  
 特許出願人 日本たばこ産業株式会社  
 代理人 弁護士 高宮城 勝